Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. E. Frey)

Die Wirkung des Alkohols bei der Schlafmittelvergiftung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Göttingen

vorgelegt am 15. 4. 1937

von

Edith Cramer
aus Charkow (Ukraine)

GÖTTINGEN 1938
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frey.
Dekan: Prof. Dr. B. Mueller.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. April 1937.

Die Vergiftung mit Schlafmitteln hat, wahrscheinlich bedingt durch den Freiverkauf der Pharmaka, in den letzten Jahren sehr zugenommen, zum anderen zeigen auch die als Kurz- und Basisnarkotika verwandten Stoffe oft unliebsame Nebenwirkungen, sodaß die Frage nach einem Weck- oder Gegenmittel immer häufiger erörtert wird. Der Gedanke, Narkose oder Schlaf auf pharmakologischem Wege zu unterbrechen, ist nicht neu. Schon 1878 gelang es Binz[1] die Gegenwirkung von Coffein bei Alkoholnarkosen an Hunden zu erweisen, während Mosso[2] 1887 Hunde aus tiefem Chloralhydratschlaf durch Kokain erwecken konnte. Schmiedeberg[3] unterbrach die Paraldehydnarkose an Kaninchen durch Pikrotoxin und Koeppen[4] den Chloralschlaf des Kaninchens durch Coriamytrin. Ähnliche Ergebnisse hatte Koeppen beim Paraldehydschlaf mit Campher. Airila[5] und Morita[6] konnten einen leichten Chloralhydratschlaf bei Kaninchen durch Ephedrin und Tetrahydronaphtylamin aufheben.

In neuerer Zeit fanden Schoen[7], Uhlmann[8] und Killian[9] im Tierversuch, daß verschiedene Narkotika wie Chloroform, Äther, Alkohol, Dial, Chloralhydrat und Morphium durch Coramin antagonistisch beeinflußt werden. Des weiteren zeigten sie, daß Coramin nicht nur im Tierexperiment, sondern auch am Menschen die Avertinnarkose in ähnlichem Sinne zu beeinflussen vermag. Mörl[10] konnte in zwei Fällen von schwerster Atemlähmung einen lebensrettenden Erfolg durch Coramin verzeichnen. W. H. Crohn[11] beschreibt zwei Fälle von Phanodormvergiftung und je einen Fall von Luminal- und Morphinvergiftung, bei welchen Coramin gute Weckwirkung gezeigt hat.

Die Durchsicht der Literatur der letzten Zeit ergibt, daß wohl das Cardiazol als das beste Weckmittel gilt. Es würde zu weit führen, auf Einzelheiten einzugehen und es wird vor allem auf die ausführlichen Vorträge und Referate der Pharmakologentagung 1935 in München[12] verwiesen. Der Entscheid über die Wirkung von Cardiazol und Coramin geht wohl dahin, daß Cardiazol auch schon in Mengen, die weit unter der Krampfdosis liegen, eine gute Weckwirkung entfaltet, während Coramin die Atmung besser anzuregen scheint. Im Wesentlichen sind diese Befunde neuerdings von Albus[13] und auch von Zipf und Mitarbeitern[14] bestätigt worden.

Alle diese Mittel hat man in der Gruppe der „Analeptika" zusammengefaßt und verlangt von einem guten Analeptikum einmal eine allgemeine Weckwirkung, d. h. eine antagonistische Beeinflus-

sung der Narkose im Gebiet der Großhirnrinde und der höheren Abschnitte des Zentralnervensystems und zum anderen eine Unterbrechung der Narkose an den Zentren für Atmung und Gefäßinnervation.

Wenn auch den Analeptikis ihre Bedeutung bei der Unterbrechung der Narkose nicht abzusprechen ist, so zeigt es sich doch, daß sie bei den schweren Störungen einer Schlafmittelvergiftung die lebenswichtigen Zentren nicht lange genug in Erregung halten, weil ihre Entgiftung im Körper zu schnell vor sich geht. Aus diesem Grunde wäre es wünschenswert, ein Mittel an der Hand zu haben, welches als Spezifikum im Sinne von Gift und Gegengift wirkt. In der vorliegenden Arbeit ist nun, der Anregung eines Klinikers folgend, untersucht worden, ob der Alkohol in der Lage ist, die Veronalvergiftung zu beeinflussen. Es ist festgestellt worden, daß Patienten, die sich mit Veronal vergiftet und vorher Alkohol zu sich genommen hatten, wahrscheinlich, um sich Mut anzutrinken, geringere Vergiftungserscheinungen zeigten als andere Schlafmittelvergiftete. Der Alkohol scheint also hier ein Antagonist der Narkotika zu sein.

Unterstützt wird diese Ansicht durch folgende Arbeiten:

Carrière, Huriez und Willoquet[15] untersuchten die Wirkung vorheriger intravenöser Alkoholinjektionen gegenüber dem Eintritt des Barbitursäurekomas und die Wirkung des Alkohols im Verlauf des eingetretenen Komas. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, daß die vorherige intravenöse Alkoholinjektion imstande ist, das Eintreten des Babitursäurekomas zu verzögern. Bei bereits eingetretenem Koma führen wiederholte Gaben 30prozentigen Alkohols in die Vene die Tiere schneller aus dem Koma heraus, als wenn nichts oder die gewohnheitsmäßige Strychninbehandlung unternommen wird. Das Resultat ist umso günstiger, je früher der Alkohol vor der Barbitursäuregabe verabreicht wird., Dieselbe Beobachtung haben Carrière und Mitarbeiter bei der Barbitursäurevergiftung am Menschen bestätigen können.

Ein Bericht von Urechia und Dragomir[16] bestätigt die vorhergehenden Ergebnisse. Es wurden einem Patienten mit leichter Luminalvergiftung 14 Stunden nach der Einnahme 20 ccm 30prozentigen Äthylalkohols intravenös gegeben, da nach Carrière und Mitarbeitern der intravenöse Weg für schnelle Wirkung unerläßlich ist. Die Injektion wurde 3 Stunden später wiederholt. Der Zustand des Patienten besserte sich zusehends und nach 8 Tagen waren sämtliche Beschwerden verschwunden. Neumeyer[17] konnte am Froschmuskel zeigen, daß die lähmende Wirkung des Veronals durch Alkohol antagonistisch beeinflußt wird. Gleichzeitig stellte er fest, daß durch geringe Mengen von Alkohol der Teilungskoeffizient des Veronals zwischen Öl und Wasser zu Ungunsten des Öles verschoben wird.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Resultaten stehen Untersuchungen von Olszyka[18], der zu dem Ergebnis kommt, daß Barbitursäure und Alkohol bei der Kombination einen potenzierten Effekt geben.

Zusammenfassend aus diesen Ergebnissen läßt sich folgende Betrachtung anstellen: Es ist bekannt, daß kleine Dosen von Alkohol erregend wirken, während größere Mengen Lähmungen hervorrufen, die sogar zur Narkose führen können. Ist der Alkohol nun in der Lage, Schlafmittelwirkungen zu beeinflussen, so kann es sich dabei nur um ganz geringe Dosen handeln, d. h. um solche Mengen, die noch erregend wirken. Wird dieses Erregungsstadium überschritten, so muß eine verstärkende Wirkung eintreten. Dadurch ließen sich einmal die Ergebnisse über die verkürzende, zum anderen über die verstärkende Wirkung des Alkohols bei der Veronalvergiftung erklären.

Eine Teilfrage, nämlich die Wirkung kleiner Alkoholmengen gegen Schlafmittel ist in der vorliegenden Arbeit untersucht worden.

Versuchsanordnung:

Die Untersuchungen wurden an Albinoratten von einem Gewicht von 90 bis 190 g durchgeführt. Das zu untersuchende Schlafmittel und der Alkohol wurden durch intravenöse Gaben in die Schwanzvene appliziert. Als Schlaf wurde die Zeit gerechnet, in der die Tiere freiwillig Seitenlage einnahmen und wieder aufgaben. 6 Tiere wurden zu einer Serie zusammengefaßt und die durchschnittliche Schlafzeit errechnet. Fiel die Schlafzeit eines Tieres zu sehr aus dem Rahmen, so wurde an einer neuen Ratte die Schlafzeit bestimmt und dieses Ergebnis dafür eingesetzt. Es zeigte sich dabei, daß die Tiere bei einer zweiten Injektion von Barbitursäure eine kürzere Schlafdauer hatten. Es scheint also bei der weißen Ratte eine Gewöhnung an Veronal vorzuliegen.

Das Schlafmittel und der Alkohol wurden so gegeben, daß zuerst das Schlafmittel und sofort hinterher die Alkoholdosis i. v. verabreicht wurden.

Eigene Versuche:

I. Veronal-Natrium.

Wegen der schlechten Löslichkeit des Veronals wurde das Natriumsalz in 5 %iger Lösung verwandt und zuerst die schlafmachenden Dosen und die Durchschnittsschlafzeit bestimmt. Dabei stellte sich heraus, daß Dosen unter 150 mg/kg Ratte keinen Schlaf erzeugten.

Bei 150 mg/kg nahmen die Tiere meist 15—20 Minuten nach der Injektion Seitenlage ein und wachten nach durchschnittlich 125 Minuten wieder auf, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist, bei der nur einige Versuche herausgegriffen sind.

Tabelle 1.

Gewicht in g	Veron.-Na. 150 mg/kg	Schlafdauer in Min.
180	27.0	134
150	22.5	125
150	22.5	120
140	21.0	120

Bei 200 mg/kg Ratte nahmen die Tiere nach etwa 15—20 Minuten Seitenlage ein und gaben sie erst nach durchschnittlich 316 Minuten wieder auf.

Tabelle 2.

Gewicht in g	Veron.-Na. 200 mg/kg	Schlafdauer in Min.
130	26	305
180	36	300
180	36	310
190	38	325
180	36	305
180	36	335
120	24	330

Bei 250 mg/kg starben die Ratten nach ca. 24 Stunden:

Tabelle 3.

Gewicht in g	Veron.-Na. 250 mg/kg	Schlafdauer in Min.
130	32,5	ca. 28 Std.
135	33,7	tot nach 24 Std.
160	40	„ „ 24 „
140	35	„ „ 24 „

Diese Feststellungen der einzelnen schlafmachenden und letalen Dosen war notwendig, da die Tiere je nach Stamm, Jahreszeit und Ort verschieden reagieren können. Um sich zu vergewissern, daß diese vorher bestimmten Daten mit den Alkoholtieren vergleichbar bleiben, wurden immer 1 oder 2 Kontrolltiere mit angesetzt, denen nur das Schlafmittel verabreicht wurde. Um erst einmal überhaupt Anhaltspunkte über die Wirkung des Alkohols zu gewinnen, wurde bei 15prozentigem begonnen. Die gegebene Menge war dabei 0,1 oder 0,2 ccm pro 100 g, bzw. 1 oder 2 ccm pro kg Tier. Die folgende Tabelle zeigt den Erfolg der Alkoholinjektion.

Tabelle 4.

Veronal-Na. 150 mg/kg: durchschn. Schlafdauer 125 Minuten.

Veronal und Alkohol:

Gewicht in g	Veron.-Na. in mg	1 ccm/kg Alkohol %ig. Lösg.	Schlafdauer in Min.
105	15.7	15	110
120	18.0	15	143
135	20.2	15	125
90	14.5	20	65
110	16.5	20	60
140	21.0	30	90
135	20.5	30	90
110	16.5	40	192
150	22.5	40	130
140	21.0	50	115
150	22.5	50	120
140	21.0	50	120

Zum besseren Vergleich sind die Durchschnittsschlafzeiten prozentual mit der Schlafzeit ohne Alkohol verglichen. Es wird dabei so verfahren, daß eine Schlafverlängerung mit — (minus) und die Schlafverkürzung mit + (plus) bezeichnet wird.

Tabelle 5.

Veronal-Na 150 mg/kg. Schlafdauer 125 Min.

Alkohol % ig.	durchschn. Schlafdauer	Schlaf.-verk. %
15	126	— 0.8
20	62.5	+50
30	90	+28
40	161	—28.8
50	118	+ 5.3

Bei der Dosis von 150 mg/kg zeigt sich die beste Schlafverkürzung bei 20prozentigem Alkohol. Sie beträgt 50 %. 15 und 40prozentiger Alkohol machen keine Verkürzung, während bei 50 prozentigem nur eine geringe Wirkung zu beobachten ist. Bei 30prozentigem Alkohol ist die Wirkung nur halb so groß wie bei 20prozentigem.

Diese Ergebnisse lassen den Gedanken aufkommen, ob bei einem bestimmten Verhältnis von Veronal zu Alkohol ein Maximum der Wirkung vorhanden ist. Jedoch läßt sich dieses auch aus den nachfolgenden Versuchen nicht einwandfrei bestätigen.

Die Versuche mit 200 mg Veronal-Natrium pro kg Ratte und Alkohol zeitigten folgende tabellarisch zusammengestellten Ergebnisse. Es fällt dabei auf, daß die Streuung innerhalb der einzelnen Gruppen größer wird.

Tabelle 6.

Veronal-Na. 200 mg/kg: durchschn. Schlafdauer 316 Min.

Gewicht in g	Veron.-Na. in mg	Alkohol % ig.	Schlafdauer in Min.
200 mg Veronal-Na. und 1.0 ccm Alkohol pro kg:			
110	22	15	120
150	30	20	315
110	22	30	275
140	28	30	315
140	28	40	305
120	24	40	280
160	32	50	290
200 mg Veronal-Na. und 2.0 ccm Alkohol pro kg:			
180	36	1/4	190
160	32	1/4	165
160	32	1/2	280
160	32	1/2	235
180	36	1/2	248
145	29	1	215
140	28	1	160
150	30	2 1/2	210
150	30	2 1/2	251
90	18	4	220
115	23	4	200
190	38	5	190
160	32	5	198
130	26	10	185
150	30	10	320
140	28	10	120

Bei dem prozentualen Vergleich der durchschnittlichen Schlafzeiten bei dieser Dosis von Veronal-Natrium zeigen die geringsten Mengen von Alkohol die beste Wirkung. Mit steigenden Alkoholkonzentrationen nimmt die Schlafverkürzung ab.

Tabelle 7.

Veronal-Na. 200 mg/kg: Schlafdauer 316 Min.

Alkohol % ig.	durchschn. Schlafdauer	Schlafverkürz. in %
1/4	117.5	43.9
1/2	254.3	19.6
1	187.5	40.7
2 1/2	230.5	27.1
4	210.0	33.6
5	104.0	38.6
10	208.0	34.2
15	120.0	62.0
20	315.0	0.5
30	295.0	7.0
40	297.5	5.9
50	290.0	8.3

Bei 250 mg Veronal-Natrium pro kg Ratte starben die Tiere nach ca. 24 Stunden. Durch Applikation von Alkohol konnten die folgenden Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 8.

Veronal-Na. 250 mg/kg: Tod nach ca. 24 Stunden.

Gewicht in g	Veron.-Na. mg	Alkohol % ig	Schlafdauer Min.
250 mg Veronal-Na. und 2 ccm Alkohol pro kg:			
180	47.5	1/4	320
150	37.5	1/4	tot nach 190 Min.
120	30.0	1/2	275
140	35.0	1/2	185
150	37.5	1	205
100	25.0	1	130
250 mg Veronal-Na. und 1 ccm Alkohol pro kg:			
120	30.0	20	195
120	30.0	20	240
120	30.0	30	215
130	32.5	50	375

Von allen in diesem Versuch gewesenen Tieren starben nur 16,7 Prozent. Bei den anderen Tieren ergaben sich folgende Schlafzeiten:

Tabelle 9.

Veronal-Na. 250 mg/kg: Tod nach ca. 24 Stunden.

Alkohol %ig	durchschn. Schlafdauer in Min.
1/4	320.0
1/2	230.0
1	167.5
20	217.5
30	215
50	375

Auch hier zeigt es sich, daß die beste Wirkung bei den geringen Konzentrationen, bei 1 prozentigem Alkohol liegt.

Die antagonistische Beeinflussung mehrmaliger Alkoholinjektionen wurde nur, um einen Überblick zu gewinnen, an 4 Tieren untersucht. Es wurde dabei die doppelt letale Dosis von 500 mg/kg von Veronal-Natrium verwandt. Zwei Tieren wurden 2 ccm/kg 1 prozentigen und den anderen beiden 1 ccm/kg 50 prozentigen Alkohols in zweistündigem Intervall verabreicht. Von jedem Versuch kam ein Tier ad exitum. Das andere Tier mit 1 prozentigem wachte nach 4, das mit 50 prozentigem Alkohol nach 3 Injektionen wieder auf und beide blieben weiterhin leben. Jedoch erheben diese Versuche keinen Anspruch auf Gültigkeit und wurden auch nicht weiter geführt.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse schließen, daß der Alkohol eine verkürzende Wirkung auf den durch Veronal-Natrium erzeugten Schlaf ausübt. Dabei wirken geringe Mengen Äthylalkohol besser als höhere Konzentrationen.

Wird die Frage nach dem Wirkungsmechanismus aufgeworfen, so ist es naheliegend, einmal zu untersuchen, ob es sich um einen gegen das Veronal spezifischen Antagonismus handelt oder ob auch bei anderen Schlafmitteln eine Verkürzung durch Alkohol zu erzielen ist. Deshalb wurde zu einer weiteren Untersuchung das Chloralhydrat herangezogen.

II. Versuche mit Chloralhydrat.

Chloralhydrat wurde gewählt, weil es im Gegensatz zum Veronal ein neutraler Körper und besser löslich ist. Wie bei den vorhergehenden Versuchen mit Veronal-Natrium wurde auch hier zunächst

die beste Schlafdosis ermittelt. Ebenso sind die Bedingungen dieselben wie bei den Versuchen mit Veronal-Natrium, nur ist das Chloralhydrat in 4 prozentiger Lösung verwandt worden.

Unter 200 mg kg war kein Schlaf zu erzielen. Nach der Injektion von 200 mg kg Ratte einer 4 prozentigen Chloralhydratlösung schliefen die Tiere sofort ein und wachten nach durchschnittlich 45 Minuten wieder auf. Die Einzelergebnisse waren folgende:

Tabelle 10.

200 mg/kg Chloralhydrat. Schlafdauer 45 Minuten.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Schlafdauer in Min.
150	30	30
115	23	45
160	32	40
130	26	50
125	24	50

Hier und bei den folgenden Versuchen zeigt sich schon, auch wenn nur Chloralhydrat verabreicht wird, eine schlechte Übereinstimmung der Ergebnisse, die auf die ungleichmäßige Wirkung des Chloralhydrats zurückgeführt werden muß.

Bei 300 mg kg beträgt die durchschnittliche Schlafdauer 93,5 Minuten.

Tabelle 11.

300 mg/kg Chloralhydrat. Schlafdauer 93.5 Min.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Schlafdauer Min.
110	33.0	60
95	28.5	60
145	43.5	135
120	36.0	165
150	45.0	82
165	49.5	90
160	48.0	80
150	45.0	90
155	46.5	80

Aus der folgenden Tabelle ergibt sich, daß die durchschnittliche Schlafdauer bei 350 mg/kg 117,5 Minuten beträgt.

Tabelle 12.

350 mg/kg Chloralhydrat. Schlafdauer 117.5 Min.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Schlafdauer Min.
105	36.5	180
140	49.0	90
140	49.0	110
160	56.0	100

Bei 400 mg kg starben schon 50 % der Tiere, während die Überlebenden im Durchschnitt 217 Minuten schliefen.

Tabelle 13.

400 mg/kg Chloralhydrat.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Schlafdauer Min.
100	40	120
100	40	192
95	36	340
165	66	tot nach 5 Min.
120	48	tot nach 35 Min.
115	46	tot sofort.

450 mg kg Ratte einer 4prozentigen Chloralhydratlösung war in den vorliegenden Versuchen die letale Dosis.

Nach Festlegung der einzelnen Dosen und der normalen Durchschnitts-Schlafzeiten wurde wieder Alkohol in verschiedenen Konzentrationen von 1/4 % bis 50 % in Mengen von 0,1 oder 0,2 ccm pro 100 g Tier verabreicht. Dabei trat bei den niedrigsten Chloralhydratdosen die schlafverkürzende Wirkung des Alkohols am deutlichsten in Erscheinung. Folgende Tabelle gibt einen Überblick:

Tabelle 14.

200 mg/kg Chloralhydrat. Schlafdauer 45 Minuten.

Chloralhydrat und 1 ccm/kg Alkohol.

Gewicht in kg	Chloralhydrat in mg	1 ccm/kg Alkohol %ig	Schlafdauer Min.
160	32	1/4	20
100	20	1/4	20
110	22	1/2	20
100	20	1/2	20
150	30	1	15
160	32	1	20
160	32	2	10
130	26	2	15
160	32	5	20
125	25	5	20
170	34	10	20
110	22	10	20
90	18	20	20
120	24	20	10
150	30	20	25
150	30	30	15
140	28	30	15
150	30	30	15
140	28	30	25
130	26	40	20
150	30	40	20
100	20	40	15
160	32	40	15
120	24	50	35
170	34	50	15
100	20	50	10
	Chloralhydrat und 2 ccm/kg Alkohol.		
115	21	1/4	40
155	21	1/4	35
110	22	1/2	20
100	20	1/2	20
110	22	1	20
100	20	1	30
110	22	2	10
130	26	2	15
100	20	5	20
120	24	5	20
145	29	10	30
145	29	10	20

Die prozentuale Zusammenstellung zeigt, daß die verkürzende Wirkung des Alkohols hier relativ besser ist als bei Veronal. Das Optimum der Verkürzung ist ca. 72 %:

Tabelle 15.

Chloralhydrat 200 mg/kg. Schlafdauer 45 Minuten.

Chloralhydrat und 1 ccm/kg Alkohol.

Alkohol %ig	Schlafdauer Min.	Schlafverkürzung %
1/4	20	55.6
1/2	20	55.6
1	17.5	61.2
2	12.5	72.3
5	20	55.6
10	20	55.6
20	15	66.7
30	17.5	61.2
40	17.5	61.2
50	21	53.4
Chloralhydrat und 2 ccm/kg Alkohol.		
1/4	37.5	16.7
1/2	37.5	16.7
1	25	44.5
2	12.5	72.3
5	20	55.6
10	25	44.5

Bei 300 mg kg Ratte beträgt die durchschnittliche Schlafdauer 93,5 Minuten und wird durch Alkohol weniger stark beeinflußt.

Tabelle 16.

300 mg/kg Chloralhydrat. Schlafdauer 93.5 Min.

Chloralhydrat und 1 ccm/kg Alkohol.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Alkohol %ig	Schlafdauer Min.
160	48	1/2	30
90	27	1/2	90
160	48	10	40
150	45	10	40
160	48	10	40
130	39	10	60
150	45	15	40
120	31	15	40
165	49.5	15	45
100	30	20	50
90	27	20	120
140	42	20	10
160	48	50	45
140	42	50	60
95	28.5	50	25
110	33	50	45

Chloralhydrat und 2 ccm/kg Alkohol.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Alkohol %ig	Schlafdauer Min.
155	46.5	1/4	60
160	48.0	1/4	45
100	30.0	1/4	60
105	31.5	1/2	90
160	48.0	1/2	90
140	42.0	1/2	55
110	33.0	1	50
150	45.0	2	45
120	36.0	2	45
130	39.0	2	60
120	36.0	5	50
130	39.0	5	55
160	48.0	5	65
140	42.0	10	60
140	42.0	10	75
100	30.0	10	65

Zusammengefaßt betragen die durchschnittlichen Schlafzeiten:

Tabelle 17.

1 ccm Alkohol %ig	Schlafdauer Min.	2 ccm Alkohol %ig	Schlafdauer Min.
1/2	60	1/4	55
10	45	1/2	78
15	41	1	47.5
20	60	2	50
50	43.7	5	57
		10	66.6

Tabelle 18.

Schlafverkürzung durch Alkohol in %.

Chloralhydrat 300 mg/kg. Schlafdauer 93.5 Min.

Chloralhydrat und 1 ccm/kg Alkohol.

Alkohol %ig	Schlafdauer Min.	Schlafverkürzung %
1/2	60	39.5
10	45	51.9
15	41	56.2
20	60	35.9
50	43.7	53.3

Chloralhydrat und 2 ccm/kg Alkohol.

Alkohol %ig	Schlafdauer Min.	Schlafverkürzung %
1/4	55	41.2
1/2	78	16.6
1	47.5	49.2
2	50	46.6
5	57	39.1
10	66.6	28.8

Bei 450 mg/kg Chloralhydrat, der letalen Dosis, war durch Alkohol keine Wirkung mehr zu erzielen. Nur, wenn Schlafmittel und Alkohol in fraktionierter Dosis verabreicht wurden, blieben die Tiere am Leben. Dann beträgt die durchschnittliche Schlafdauer 308 Minuten.

Tabelle 19.

450 mg/kg Chloralhydrat = letale Dosis.

Chloralhydrat und 1 ccm/kg Alkohol.

Gewicht in g	Chloralhydrat in mg	Alkohol %ig	Schlafdauer Min.
165	76.0	10	sofort tot
140	63.0	10	nach 5 Min. tot
150	67.5	10	„ 15 „ „
125	56.0	10	„ 10 „ „
140	63.0	10	„ 10 „ „
145	65.0	10	„ 10 „ „
140	63.0	10	325
145	65.0	10	300
140	63.0	10	300

Die Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse zeigt, daß zwar die relative durchschnittliche Schlafverkürzung größer ist, daß aber die reine Gegenwirkung quo ad sanationem geringer ist als bei Veronal-Natrium.

III. Versuche mit Evipan-Natrium.

Einige Versuche mit Evipan-Natrium am Kaninchen zeigen ebenfalls eine Wirkung des Alkohols im Sinne der Schlafverkürzung. Diese Versuche sollten nur bestätigen, daß der Alkohol tatsächlich eine alle Schlafmittel betreffende Wirkung hat. Es wurden dabei Kaninchen benutzt, weil Evipan-Natrium bei der Ratte eine Erregung bewirkt und eine wenig gleichmäßige Schlafwirkung hat.

Einem Kaninchen von 2 kg Körpergewicht wurden 3 ccm einer 1prozentigen Evipan-Natrium-Lösung, also 30 mg/kg, in die Ohrvene injiziert. Es nahm noch während der Injektion Seitenlage ein und gab sie erst nach 15 Minuten wieder auf. Darauf wurde einem anderen Tier dieselbe Menge Evipan-Natrium pro kg intravenös appliziert und anschließend 0,2 ccm pro kg 5prozentigen Alkohols nachgegeben. Hier wachte das Tier bereits nach 7 Minuten, der Hälfte der obigen Schlafdauer, wieder auf.

Ein Kaninchen mit 40 mg/kg Evipan-Natrium schlief 33 Minuten, während ein zweites Tier mit derselben Menge Evipan-Natrium bei Zugabe von 0,2 ccm/kg einer $^1/_2$prozentigen Alkoholverdünnung bereits nach 23 Minuten wieder erwachte.

Es kommt also auch bei Evipan-Natrium eine Schlafverkürzung durch Alkohol zustande.

Zusammenfassung:

1. Intravenöse Alkoholinjektionen verschiedener Konzentration in derselben Menge Injektionsflüssigkeit sind in der Lage, bei dem durch Pharmaka erzeugten Schlaf eine Verkürzung der Schlafdauer zu bewirken.

2. Bei der weißen Ratte können durch Alkohol Tiere, denen die einfache und doppelt letale Dosis von Veronal-Natrium appliziert wurde, am Leben erhalten werden.

3. Bei Chloralhydrat bewirkt der Alkohol bei schlafmachenden Dosen eine Schlafverkürzung. Bei letalen Dosen scheint er aber die Giftwirkung zu potenzieren.

4. Der Evipanschlaf wird durch Alkoholgaben ebenfalls verkürzt.

5. Geringe Alkoholkonzentrationen wirken besser als höhere. Ein gleichmäßiges Maximum der Wirkung läßt sich nicht feststellen.

Vielleicht ist auf Grund obiger Versuche dem Alkohol bei der Therapie der Schlafmittelvergiftung einige Beachtung als Gegenmittel zu schenken.

Schrifttum.

1. C. Binz: Arch. exp. Path. 9, 31. 1878.
2. U. Mosso: Arch. exp. Path. Bd. 23, S. 205, 1887.
3. O. Schmiedeberg: Grundr. d. Pharmakol. 7. Aufl., S. 301, 1913.
4. M. Koeppen: Arch. exp. Path. Bd. 29, S. 327. 1892.
5. I. Airila: Arch. int. Pharmacodyn. Bd. 23, S. 453, 1913.
6. S. Morita: Arch. exp. Path. Bd. 78, S. 208, 218. 1915.
7. R. Schoen: Arch. exp. Path. Bd. 113, S. 275, 1926.
8. Fr. Uhlmann: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 556, 1924.
9. H. Killian: Klin. Wo. Bd. 10, S. 1446, 1931.
10. Mörl: Med. Klinik, Bd. 27, S. 118. 1932.
11. W. H. Crohn: Med. Klinik, Bd. 28, S. 118. 1932.
12. Verhandlungsber. d. Pharmakol. Ges. 12. Tagung. 1935. Arch. exp. Path. Bd. 181, 1936.
13. G. Albus: Arch. exp. Path. Bd. 182, S. 476, 1936.
14. K. Zipf: W. A. Windszus u. F. Kokoschka: Arch. exp. Path. Bd. 185, S. 124, 1937.
15. G. Carrière, Cl. Huriez, P. Willoquet: Paris Médical, 1934, Nr. 21, S. VIII. 479 (Soc. Sav.).
16. C. I. Urechia und L. Dragomir, Paris Médical 1934, Nr. 36. S. 187.
17. L. Neumeyer: Diss. Göttingen 1936.
18. L. Olszyka: zit. nach Rona-Ber. über die ges. Phys. Bd. 91, S. 439, 1936.

Lebenslauf.

Am 29. August 1912 wurde ich, Edith Cramer, als Tochter des Pfarrers Karl Cramer und seiner Ehefrau Maria geb. Seifert in Charkow in der Ukraine geboren. Weihnachten 1918 mußten wir flüchten und kamen nach Gotha. Hier besuchte ich nach 3 Jahren Vorschule das humanistische Gymnasium und bestand Ostern 1930 die Reifeprüfung. Darauf studierte ich in München, Rostock und Göttingen Medizin. Meine Vorprüfung legte ich im Oktober 1932 in Göttingen und das medizinische Staatsexamen im Februar 1936 ebenfalls in Göttingen ab. Als Medizinalpraktikantin war ich im pharmakologischen Institut und in der Kinderklinik der Universität Göttingen tätig. Meine Bestallung als Ärztin erhielt ich am 1. März 1937.